UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 98

TRAITEMENT DES MÉNINGITES A PNEUMOBACILLE DE FRIEDLANDER

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1949

PAR

JACQUELINE LARRIVIÈRE

Externe des Hôpitaux

Née le 12 mars 1924 à Lavelanet-du-Comminges (Hte-Gne)

Membres du Jury — MM. SOREL, *Président*. ROQUES, BOUNHOURE, GADRAT, *Assesseurs*. DARDENNE, *Suppléant*.

TOULOUSE
IMPRIMERIE RÉGIONALE
59, RUE BAYARD, 59

1949

TRAITEMENT
DES MÉNINGITES A PNEUMOBACILLE
DE FRIEDLANDER

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 98

TRAITEMENT DES MÉNINGITES A PNEUMOBACILLE DE FRIEDLANDER

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1949

PAR

JACQUELINE LARRIVIÈRE

Externe des Hôpitaux

Née le 12 mars 1924 à Lavelanet-du-Comminges (Hte-Gne)

Membres du Jury — MM. SOREL, *Président*, ROQUES, BOUNHOURE, *Assesseurs*, GADRAT, DARDENNE, *Suppléant*.

TOULOUSE
IMPRIMERIE RÉGIONALE
59, RUE BAYARD, 59

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	LEFEBVRE
Assesseur	BRUSTIER
Doyens honoraires	GORSE-CALVET

Professeurs honoraires :
MM. RISPAL, MERIEL, RIBAUT, CLERMONT, LAFFORGUE, SERR, GARIPUY

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS, LAZORTHES
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)

	MM.
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Bactériologie. — Hygiène — Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY
Médecine sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie externe	GRIMOUD

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.	Anatomie	COULOUMA

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	POULHES, ch. d. f
Histologie	BIMES, ch. des f.
Médecine	DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)
Ophtalmologie	DEODATI
Physique médicale	MARQUES
Obstétrique	PONTONNIER, ch. d. f.
Pharmacie	COUTURIER
Microbiologie	BOUISSET (Maître de Conférence)

	MM.
Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.)
Chimie générale, pharmaceutique	BLANC (Maître de conférence)
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU
Odonto-stomatologie	CADENAT
Neuro-psychiatrie	GAYRAL, ch. de f.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Tuberculose	MOREL
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Microbiologie	BOUISSET

	MM.
Parasitologie	LASSERRE
Cryptogamie	Mme DULUC-MATHOU
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BAISSET
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Oto-rhino-laryngologie	CLAUX
Mycologie	MORQUER

Secrétaire de la Faculté.... ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

BIBLIOTHÈQUE

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde affection et de toute ma reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA SŒUR - A MON BEAU-FRERE

A MES ONCLES - A MES TANTES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de clinique médicale infantile et de puériculture.

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse. Pour l'intérêt toujours si bienveillant qu'il n'a cessé de nous témoigner, et les enseignements précieux qu'il nous a prodigués au cours de notre stage dans son service, qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre vive gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUES
Professeur de clinique médicale.
Officier de la Légion d'honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUNHOURE
Professeur de médecine sociale.
Chevalier de la Légion d'honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT
Professeur de thérapeutique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE
Professeur agrégé à la Faculté.

En témoignage de notre reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'ils nous ont toujours réservé dans leurs services.

A TOUS NOS MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BARDIER
Chef de clinique à la Faculté.

A NOS CHEFS DE CONFERENCES D'EXTERNAT

Introduction

De sombre pronostic, puisque mortelles dans 91 p. 100 des cas, ne possédant pas de thérapeutique efficace, telles étaient jusqu'à ces dernières années les méningites à pneumobacille de Friedlander.

Elles bénéficièrent peu de l'application des sulfamides et de la pénicilline. Quelques cas de guérison par ces agents thérapeutiques étaient bien signalés, mais ils restaient des cas isolés. En 1943, Ransmeier et Mayor, sur trente observations, recueillies dans la littérature médicale, rapportent deux guérisons par les sulfamides. Chez le nourrisson, Mori et Lombard observent chacun une guérison par sulfamidothérapie.

Les études expérimentales sur l'association pénicilline-sulfamides, amènent à pratiquer dans les infections à Friedlander une thérapeutique mixte. Quelques succès sont notés. Un enfant de deux ans, traité dans le service de médecine infantile de M. le professeur Sorel, par cette association médicamenteuse et antrotomie, guérit. Mais les échecs demeurent fréquents.

Par contre, l'apparition sur la scène thérapeutique de la streptomycine a manifestement amélioré l'évolution de ces méningites redoutables. En février 1945, sont faites les premières études expérimentales de l'action de la streptomycine sur le pneumobacille (Heilman). Les résultats sont encourageants, et l'antibiotique est utilisé dans les infections humaines. De nombreux succès sont publiés, succès obtenus par une thérapeutique streptomycinée, et surtout par une thérapeutique mixte, sulfamido-streptomycinée.

En mai 1949, dans le service de médecine infantile de M. le professeur Sorel, était traitée avec succès, par cette association médicamenteuse, une méningite pneumobacillaire, chez une enfant de quatre ans. Ceci nous amena à rechercher, dans la littérature médicale, les cas de méningites à pneumobacille de Friedlander, traitées par la streptomycine, et à essayer d'en dégager les règles thérapeutiques essentielles.

Affection extrêmement rare puisqu'en 1948 Jacob et Top, sur 3.377 méningites purulentes, ne retrouvent le pneumobacille de Friedlander que dans sept cas, elle n'en est pas moins intéressante à connaître. En effet, un diagnostic précoce permettant une mise en action immédiate de l'antibiotique est une des conditions essentielles du succès thérapeutique.

Après un bref rappel clinique qui nous permettra de grouper les éléments nécessaires au diagnostic (celui-ci étant, comme nous le verrons, essentiellement un diagnostic bactériologique), nous envisagerons les principaux agents thérapeutiques, en particulier la streptomycine et son action tant in vivo *qu'*in vitro. *Ceci nous permettra d'expliquer, à la lumière de la clinique et de la bactériologie, certains échecs, et nous montrera qu'il est possible, du moins en partie, d'éviter ces écueils thérapeutiques.*

Etiologie

Malgré la rareté des infections pneumobacillaires, le bacille de Friedlander est très répandu dans la nature. Il a été décelé dans l'eau, l'air, les poussières.

Chez l'homme, il vit à l'état saprophyte dans les voies aérodigestives supérieures et surtout au niveau de l'intestin. Mais les causes d'exaltation de sa virulence nous demeurent inconnues. La facilité d'infection du nouveau-né, la sensibilité de son intestin à une flore microbienne récente pourraient expliquer la plus grande fréquence des méningites pneumobacillaires du nourrisson.

Les méningites à pneumobacille de Friedlander sont secondaires à un foyer d'infection locale, l'atteinte méningée survenant après un stade de bactériémie transitoire ou au cours d'une septicémie évidente. Plus rarement, elles sont dues à une propagation directe à partir du foyer primitif. La porte d'entrée est parfois minime et peut passer inaperçue.

I. - ELLE PEUT ETRE D'ORIGINE CHIRURGICALE

La méningite succède à un traumatisme cranien.

— C'est le cas de Debré succédant à un traumatisme obstétrical.

— Ce sont les cas de Leenhardt et de Lombard où la méningite apparaît quelques jours après un traumatisme cranien. Sans qu'il y ait de certitude étiologique absolue,

on peut admettre à l'origine de l'atteinte méningée la propagation de ce germe à la faveur d'une fracture de la base du crâne dont témoignaient dans un cas l'otorragie et l'importance de la commotion cérébrale. On sait, en effet, que le bacille de Friedlander est un saprophyte fréquent du rhinopharynx de l'individu normal (Netter).

La méningite est post-opératoire.

Elle survient après une intervention pour méningiome frontal (Tartakoff), après une intervention pour tumeur susoptique, compliquée d'un foyer d'ostéite (Martin et Sureau).

La méningite complique une plaie infectée.

Infection du cordon ombilical (cas de Lequeux, cas d'Elias).

Solomon rapporte trois cas de plaies infectées par le pneumobacille et suivies de méningite. Mais la pathogénie était différente dans chaque cas. Dans l'un, l'infection de la plaie est suivie de bactériémie et de méningite. Chez le second malade, l'atteinte méningée est directe, succédant à la rupture d'un abcès cérébral; dans un troisième cas, la méningite est liée à la propagation du germe à la faveur d'une déchirure de la dure-mère.

II. - PLUS SOUVENT ELLE EST D'ORIGINE MÉDICALE

Elle peut succéder à une infection intestinale, suivie de bactériémie ou de septicémie.

Mais, dans plus de la moitié des cas, la méningite se développe à la suite d'une infection de l'oreille moyenne des mastoïdes ou des sinus.

Les otites à pneumobacille de Friedlander se compliquent fréquemment de méningite. Leur tableau clinique ne diffère pas de celui des otites pneumococciques, seul l'examen du pus permet leur diagnostic. Elles sont très douloureuses,

et s'accompagnent d'une surdité précoce. Sur les 30 cas de méningites, rapportés par Ransmeier et Mayor, 7 sont d'origine otogène. Dans le service de médecine infantile de M. le professeur Sorel, un enfant de deux ans présenta à la suite d'une otite une méningite pneumobacillaire, et guérit après antrotomie.

III. - L'ORIGINE OBSTÉTRICALE

A parfois été signalée : affections pneumobacillaires succédant à un accouchement ou à un avortement.

Mais, dans un tiers des cas, cependant, la porte d'entrée demeure inconnue. Tout porte à croire que celle-ci est rhinopharyngée. Un coryza, une angine discrète sont souvent retrouvés dans les antécédents immédiats du malade.

Formes de l'Enfant et de l'Adulte

Chez le grand enfant, comme chez l'adulte, la méningite à pneumobacille de Friedlander réalise le tableau classique de la méningite purulente aiguë. On ne peut se baser que sur des indices cliniques bien fragiles pour soupçonner sa nature pneumobacillaire que le laboratoire seul permet d'affirmer. Cette méningite peut apparaître brutalement, succédant à une porte d'entrée souvent méconnue, elle peut évoluer dans un tableau de septicémie ou succéder à une phase septicémique pure.

I. - TABLEAU DE MÉNINGITE AIGUE

Son début est brutal.

Le malade a des frissons répétés, rarement le grand frisson pneumonique, des nausées, des vomissements.

Il accuse une violente céphalée frontale.

La fièvre est élevée, mais dépasse rarement 39.

L'interrogatoire décèle parfois dans les jours précédents une angine, une rhinopharyngite, parfois un épisode diarrhéique. Dans d'autres cas, la méningite succède à une otite, une bronchite, déjà diagnostiquées.

Très rapidement s'installe une *somnolence marquée.*

Somnolence parfois entrecoupée de délire et d'agitation. La précocité et l'intensité de la somnolence constitue un si-

gne de présomption en faveur de la nature pneumobacillaire de l'infection (Netter).

L'*examen* est très douloureux, arrachant des cris au malade.

Il existe, en effet, une vive hyperesthésie cutanée plus ou moins généralisée, alternant parfois avec des zones d'anesthésie (l'enfant ne sent pas la ponction lombaire). Elle s'accompagne parfois d'hyperesthésie profonde à la pression des masses musculaires.

La contracture est nette.

La raideur de la nuque est marquée.

Il existe un signe de Kernig.

Des troubles moteurs peuvent être associés.

Des paralysies :

— une hémiplégie;

— l'atteinte des nerfs craniens est assez fréquente du fait de la prédominance basilaire des lésions méningées;

— on note rarement une atteinte du nerf optique : le fond d'œil est normal;

— des paralysies oculaires ont été signalées : ptosis, strabisme, inégalité pupillaire, perte ou diminution des réflexes pupillaires;

— paralysie ou parésie faciale;

— atteinte du nerf cochléaire;

— les troubles cardiaques et respiratoires sont, par contre, rares en dehors de complications au niveau de ces viscères.

Les réflexes tendineux sont variables, les réflexes cutanés généralement conservés.

Les convulsions qui, chez le nourrisson sont la règle, sont ici inexistantes.

Les troubles vasomoteurs peuvent manquer.

Il est rare de mettre en évidence la raie méningitique.

Les troubles sphinctériens seraient précoces et marqués :

— Plus fréquents et plus précoces qu'au cours des autres méningites;

— A type de rétention ou d'incontinence.

Nous ne les avons pas observés chez notre petite malade.

A ce syndrome méningé net, mais non caractéristique du pneumobacille, s'associe un syndrome infectieux.

La température oscille plus ou moins irrégulière.

Il existe une leucocytose avec polynucléose nette.

D'autres localisations peuvent être observées.

Les complications respiratoires ne sont pas rares : bronchite, broncho-pneumonie évoluant en même temps ou succédant à la méningite, pleurésie purulente bilatérale.

L'atteinte hépatique est fréquente (Lombard).

Un ictère à type infectieux peut précéder l'apparition des signes méningés.

Un abcès du foie peut évoluer en même temps que la méningite.

L'urobilinurie est constante.

Les troubles intestinaux sont fréquents, mais ne permettent en aucun cas d'orienter le diagnostic.

Ils précèdent souvent l'atteinte méningée.

Plus rarement, on a pu observer des localisations ostéoarticulaires, des péricardites, une atteinte rénale avec œdèmes.

La glycosurie serait plus fréquente.

Jacob et Top la retrouvent dans 17,5 p. 100 des cas. La glycémie est alors élevée : véritable diabète méningitique.

Notre petite malade n'avait pas de sucre dans ses urines.

II. - LA MÉNINGITE ÉVOLUE DANS UN TABLEAU DE SEPTICÉMIE

La température est élevée, oscillante ou en plateau.

La diarrhée est profuse, parfois sanglante.

Il existe une hépatomégalie et une splénomégalie.

Mais ce qui caractérise cette septicémie c'est l'*apparition d'un syndrome hémorragique* exceptionnel au cours des méningites pures.

Ces phénomènes hémorragiques, que l'on reproduit expérimentalement avec la toxine du pneumobacille, ne sont cependant pas constants. On ne les retrouve que dans 40 p. 100 des septicémies pneumobacillaires.

On observe alors des ecchymoses, du purpura, des épistaxis, des hématuries, de la diarrhée sanglante.

Dans les formes frustes, le signe du lacet met en évidence cette tendance hémorragique.

Il existe souvent, dans 29 p. 100 des cas, des taches rosées lenticulaires, plus ou moins fugaces.

L'urée sanguine est souvent élevée.

L'hémoculture affirme la nature pneumobacillaire de la septicémie.

III. - LA MÉNINGITE SUCCÈDE A UNE PHASE SEPTICÉMIQUE PURE

La phase septicémique précède nettement la phase méningée.

L'observation suivante en est un exemple :

— Chez un homme de 51 ans, l'affection débute par des troubles intestinaux : une diarrhée profuse.

— Puis, se constitue progressivement un tableau de septicémie pure, sans localisation viscérale, faisant penser à une fièvre typhoïde.

La température s'élève progressivement.

Il existe une hépatomégalie et une splénomégalie.

On ne trouve pas de syndrome hémorragipare.

— Au bout de quelques jours, éclate un syndrome méningé : le malade tombe rapidement dans le coma avec agitation et cris.

Les signes méningés sont évidents : la contracture est très marquée.

Il existe une paralysie faciale et un ptosis à droite.

Les réflexes pupillaires sont diminués.

L'hyperesthésie cutanée est vive.

La ponction lombaire ramène un liquide hypertendu et louche. Il n'y a pas de germes visibles à l'examen direct, mais l'ensemencement permettra d'identifier le pneumobacille.

— Une pleurésie bilatérale est associée.

L'examen pulmonaire montre une matité franche des deux bases sans souffle ni râles.

La ponction exploratrice ramène un liquide purulent.

Après une amélioration passagère, la mort survient dans le coma.

Donc la maladie semble ici avoir évolué en trois phases :

— phase intestinale de début, point de départ probable de l'infection;

— phase septicémique pure faisant penser à une fièvre typhoïde, et diagnostiquée par hémoculture;

— phase méningée coexistant avec une pleurésie purulente bilatérale.

Les méningites du grand enfant et de l'adulte réalisent un tableau net de méningite.

— *Méningite pure* où la clinique seule ne permet pas de porter le diagnostic. Tout au plus l'intensité et la précocité de la torpeur, la fréquence et la précocité de troubles sphinctériens pourraient faire penser au pneumobacille.

— *Méningite associée à d'autres localisations*, mais celles-ci ne sont pas spécifiques au pneumobacille.

— *Méningite évoluant au cours d'une septicémie pneumobacillaire ou lui succédant*. Les caractères cliniques de cette septicémie ne permettent pas, eux non plus, de trancher le diagnostic.

Evolution

Avant l'emploi des antibiotiques, l'évolution de ces méningites était rapidement fatale. L'enfant mourait en quatre ou cinq jours dans le coma. Il était rare d'observer des formes prolongées qui étaient par contre fréquentes chez le nourrisson.

Actuellement, le traitement associé streptomycine-sulfamides a considérablement réduit le nombre de cas mortels chez le grand enfant et l'adulte.

Du fait de la netteté du syndrome méningé, le diagnostic est souvent précoce, et la thérapeutique immédiate.

Sous l'influence du traitement, la guérison survient rapidement. En quelques jours le liquide céphalorachidien est stérilisé, la température revient à la normale, les signes méningés s'atténuent.

Chez notre petite malade, les signes cliniques disparurent complètement au bout d'une semaine de traitement. La streptomycine fut encore prolongée durant quelques jours, mais uniquement par voie parentérale afin d'éviter toute rechute, et l'enfant sortit guérie au bout de douze jours de traitement.

Des échecs sont cependant observés. Dans certains cas, l'évolution se prolonge sans amélioration. Des ponctions répétées montrent un liquide qui demeure microbien malgré un traitement mixte souvent intensif. L'enfant reste plongé dans la torpeur, le syndrome méningé persiste.

Le pronostic reste sombre dans ces formes où la thérapeutique n'a pas une action rapidement favorable. On de-

vra craindre, en effet, une résistance du germe à la streptomycine, résistance souvent liée à un retard de la thérapeutique ou à des doses insuffisantes d'antibiotique. Elle peut être, comme nous le verrons, d'apparition rapide au cours du traitement. C'est un des facteurs majeurs des échecs thérapeutiques. Un traitement immédiat et intensif permet souvent de l'éviter, de même qu'il peut empêcher la formation de lésions enkystées qui, lorsqu'elles sont constituées, sont inaccessibles à la thérapeutique.

Parmi les observations de méningites pneumobacillaires, traitées par la streptomycine, chez le grand enfant et l'adulte, que nous avons pu recueillir, il y eut trois échecs thérapeutiques.

— Dans le cas de Tartokoff et Lecompte, le traitement fut tardif, l'état du malade était désespéré. L'autopsie montra cependant une guérison de l'infection méningée. Le malade mourut d'une embolie pulmonaire.

— Chez le malade de Martin et Sureau, on observe une surinfection par le pyocyanique, et la formation à la surface du cerveau de nombreux abcès inaccessibles à l'antibiotique et réensemençant les méninges.

— Dans le cas de Nehlil, le microbe, malgré un traitement précoce et intensif, se montra insensible à l'antibiotique.

Mais ces échecs thérapeutiques sont assez rares. Le pronostic demeure dans l'ensemble assez favorable surtout en comparaison des méningites pneumobacillaires du nourrisson que nous allons maintenant envisager.

Formes du nourrisson

Pas plus que chez l'adulte ou le grand enfant, la clinique, à elle seule, ne suffit à porter le diagnostic de méningite à pneumobacille de Friedlander. Chez le nourrisson, le diagnostic de méningite lui-même peut être extrêmement difficile, car il y a peu de symptômes orientant vers l'atteinte méningée, et ils peuvent être très discrets. Seule, la ponction lombaire, et même, dans certains cas la ponction ventriculaire, permettront d'affirmer la nature de l'affection.

LE DÉBUT EST SOUVENT INSIDIEUX

L'enfant vomit, présente un peu de diarrhée, une légère élévation thermique.

Parfois s'installe brusquement un état toxique avec déshydratation sans qu'aucun signe de localisation méningée puisse être révélé.

Plus rarement, l'attention est attirée d'emblée vers les méninges. L'enfant a des convulsions, de l'hyperthermie et déjà une raideur méningée.

LES SIGNES MÉNINGÉS

Peuvent demeurer discrets parfois même inexistants, posant un problème délicat de diagnostic. On peut, en effet, se trouver en présence de plusieurs éventualités.

Le syndrome méningé est net.

L'enfant est somnolent, présente de temps en temps des convulsions, son regard est vague, ses yeux fixes.

La nuque est raide, la fontanelle tendue. Il existe un signe de Kernig plus ou moins net, l'hyperesthésie est vive.

Des signes neurologiques associés, comme chez l'enfant, peuvent s'observer.

— Les convulsions sont fréquentes, ce qui n'est d'ailleurs pas particulier aux méningites pneumobacillaires.

— Des mouvements choréiques au niveau d'un membre s'observent chez le petit malade de Leenhardt.

— Des paralysies sont également décrites :

Hémiplégie droite chez un nourrisson de quinze mois (Méchali);

Déviation conjuguée de la tête et des yeux (Leenhardt);

Paralysies oculaires : pupilles en myosis ne réagissant pas à la lumière;

Parésie faciale;

L'atteinte du nerf optique est rare. Le fond d'œil est normal, sauf dans les formes prolongées avec pyocéphalie bloquée.

Etat toxique avec somnolence marquée.

L'enfant est pâle, déshydraté. Les yeux enfoncés sont entourés d'un cerne bleuâtre. La peau sèche conserve le pli.

Il existe de la diarrhée verte et des vomissements.

Dans ce tableau de toxicose, la somnolence très marquée fait penser à la possibilité d'une atteinte cérébroméningée, bien qu'il n'existe pas de signes méningés nets : pas de raideur de la nuque, pas de signe de Kernig, la fontanelle est déprimée.

Seule la ponction lombaire pourra faire le diagnostic.

Hypotonie généralisée.

C'est le tableau de la méningite à nuque molle, telle

qu'elle fut décrite par Netter. Très voisin du syndrome neurotoxique du nourrisson (Debré), il associe :

— une hyperthermie;

— une altération de la conscience pouvant aller jusqu'au coma carus;

— une déshydratation donnant au nourrisson cet aspect toxique si caractéristique;

— La raideur méningée fait défaut.

— Il existe au contraire une hypotonie frappant essentiellement les muscles cervicaux, hypotonie qui peut être généralisée, frappant les membres où les réflexes tendineux sont abolis.

— La fontanelle est déprimée.

Cette hypotonie avec dépression de la fontanelle semble liée à un trouble de la circulation et de la résorption du liquide céphalorachidien (Debré). Elle n'est d'ailleurs pas spécifique aux méningites à pneumobacille de Friedlander. Cependant sa pathogénie est intéressante à rappeler puisqu'elle implique une thérapeutique particulière : injection liquidienne, par la fontanelle, dans la cavité ventriculaire, réhydratation massive par perfusion intraveineuse, traitement habituel des toxicoses avec déshydratation importante du nourrisson.

LES SIGNES ASSOCIÉS

Comme chez l'enfant, on peut observer d'autres localisations :

— Signes d'atteinte hépatique et rénale.

— Complications respiratoires. Parfois, en dehors de tout foyer pulmonaire décelable, existe de la cyanose, liée à des troubles vaso-moteurs, d'origine neurotoxique.

— Troubles digestifs fréquents, mais ils ne peuvent en aucun cas, chez le nourrisson, orienter le diagnostic.

— Les signes généraux sont extrêmement variables. La température peut être élevée, oscillante ou en plateau. A côté de l'état toxique, qui peut dominer le tableau clinique

et amener rapidement le petit malade à la mort, peut exis ter un état général pendant longtemps bien conservé.

Donc, tableau clinique peu caractéristique, réalisé comme dans toute méningite purulente du nourrisson par une symptomatologie méningée plus ou moins nette. Quant à sa nature pneumobacillaire, les signes cliniques associés (importance des troubles digestifs, torpeur précoce, localisation pulmonaire) ne suffisent pas à la déceler.

Evolution

Plus caractéristique semble être l'évolution de ces méningites pneumobacillaires. Si, en effet, il existe des formes aiguës rapidement mortelles, plus fréquentes semblent être les formes prolongées.

I. - FORMES AIGUES

L'enfant meurt en quelques jours dans un tableau de toxicose où l'aggravation des signes méningés entraîne rapidement le nourrisson à la mort dans le coma.

Le petit malade de Mechali en est un exemple :

Enfant de quinze mois, hospitalisé pour convulsions.

L'affection débute brusquement le 16 octobre par des convulsions généralisées plus intenses au niveau des membres droits.

La température est à 40°.

Les selles sont normales. Pas de vomissements.

Le 17 et le 23, l'enfant présente deux nouvelles crises, mais moins intenses.

La température demeure en plateau aux environs de 39°.

Depuis le 20, l'enfant a des vomissements aqueux en jet.

Le 24, l'enfant est hospitalisé : teint pâle, amaigrissement apparent, température à 37°.

L'enfant immobile ne répond à aucune sollicitation.

L'examen neurologique montre :

— une hémiplégie droite spasmodique avec paralysie faciale, signe de Babinski, réflexes vifs et polycinétiques à droite. Les pupilles en myosis ne réagissent pas à la lumière. Il n'y a pas de paralysie oculaire.

Les signes méningés sont nets : raideur de la nuque, signe de Kernig.

La ponction lombaire ramène un liquide s'écoulant goutte à goutte très trouble, visqueux, riche en pneumobacilles.

L'enfant meurt en trois jours dans le coma.

II. - FORMES PROLONGÉES

L'extrême ténacité de l'infection méningée constitue un caractère majeur de la maladie.

Même avec un traitement précoce et prolongé, il n'est pas rare de voir la maladie continuer à évoluer à bas bruit, réalisant une méningite prolongée avec hydrocéphalie.

Les méningites pneumobacillaires ont chez le nourrisson une extrême tendance au blocage, réalisant un tableau de pyocéphalie, soit secondaire à un syndrome méningé net, soit de pyocéphalie bloquée d'emblée.

— *Secondaire* : elle se caractérise par la persistance de la torpeur, alors que les signes méningés se sont atténués ou ont même rétrocédé et que les signes liquidiens ont disparu : la ponction lombaire ramène un liquide clair amicrobien.

— *Primitive* : elle débute insidieusement par de petites convulsions répétées, sans atteinte de l'état général. Parfois une tension anormale de la fontanelle attire seule l'attention. Plus rarement, elle se révèle brusquement par de l'hyperthermie, des convulsions.

Bientôt l'enfant devient somnolent, présente des signes d'irritation cérébroméningée.

L'état général demeure bien conservé, le pouls et la respiration sont normaux, l'enfant est apyrétique.

L'examen ne montre pas de signes méningés, ni raideur de la nuque, ni signe de Kernig.

Mais un signe essentiel attire l'attention : *la fontanelle antérieure est saillante et élargie.* Les sutures sont disjointes : donc tableau d'hydrocéphalie.

Seule la ponction ventriculaire affirme le diagnostic. Debré a insisté sur l'importance de cette ponction « indispensable pour déceler l'épendymite du nouveau-né », elle présente également un intérêt thérapeutique : « elle permet d'évacuer le liquide céphalo-rachidien comme on évacue un pus d'abcès, elle décomprime la substance cérébrale empêchant la stase papillaire, prévient les complications auriculaires, les troubles intellectuels, et permet d'introduire l'antibiotique *in situ* ».

L'examen du fond d'œil montre une stase papillaire pouvant aller jusqu'à l'atrophie et la cécité.

Les ponctions ventriculaires répétées amènent parfois une transformation du liquide céphalo-rachidien. Généralement le pus s'éclaircit progressivement, les germes tendent à disparaître. Le liquide peut devenir clair et amicrobien. Mais le pronostic reste grave. En cas de guérison, il peut persister des séquelles redoutables : hydrocéphalie, amaurose, troubles psycho-moteurs.

L'observation de Babonneix-Riom constitue un cas typique de pyocéphalie bloquée.

Enfant de 21 jours ayant présenté au cinquième jour des convulsions répétées, mais l'enfant continue à augmenter de poids.

A 21 jours, grande crise convulsive avec révulsion des globes oculaires.

L'enfant est hospitalisé à Saint-Louis où il présente deux nouvelles crises dans les jours suivants.

Sous l'influence du gardénal, les crises disparaissent.

Mais l'enfant devient bientôt somnolent, de petites convulsions se produisent au niveau des globes oculaires et de l'hémiface droite.

La tête augmente rapidement de volume.

La fontanelle antérieure est très élargie et très tendue.

La fontanelle postérieure est encore appréciable.

Les pupilles se contractent faiblement à la lumière.

Au fond d'œil : papille légèrement décolorée.

Température à 37°.

La ponction lombaire ramène un liquide clair coulant lentement, de composition normale.

La ponction ventriculaire ramène un pus épais verdâtre, contenant du pneumobacille.

Donc, pyocéphalie bloquée.

Malgré les ponctions répétées, l'enfant se cachectise et meurt. L'autopsie montre un énorme épanchement ventriculaire ayant dilaté les ventricules, comprimé et plus ou moins détruit la substance cérébrale des lobes antérieurs et temporaux.

Cette tendance au blocage s'explique si l'on considère les lésions anatomiques des méningites pneumobacillaires : lésions d'arachnoïdite, fibrino-purulente tapissant surtout la face inférieure du cerveau et engainant le tronc cérébral, pus et exsudats extrêmement épais. Ces lésions favorisent le blocage, gênent la résorption du liquide céphalo-rachidien, de sorte que, précocement, se constitue une hydrocéphalie.

D'où l'intérêt d'éviter le moindre retard thérapeutique permettant à ces lésions de se constituer.

Or, ce retard thérapeutique chez le nourrisson est extrêmement fréquent du fait de l'insidiosité et du manque de netteté du syndrome méningé.

Les observations rapportées par Debré en sont un exemple : Chez une enfant de huit mois présentant un état toxique avec hépatomégalie, température à 38°, sans signes méningés, le traitement ne fut institué qu'au bout d'un mois d'évolution. Malgré une stérilisation du liquide, l'évolution se fit vers la mort dans un tableau d'hydrocéphalie.

Chez un nourrisson de dix jours, présentant des convulsions, une nuque molle, de l'hyperthermie, le traitement n'est institué que le quatrième jour. La sensibilité du germe était déjà de 20 γ, l'autopsie montra un collapsus ventriculaire et du pus dans les ventricules.

Chez un nourrisson de un mois, présentant des convulsions, une tension de la fontanelle, de l'hyperthermie, le traitement ne fut institué qu'au bout d'un mois, et, malgré

une évolution bactériologique satisfaisante, l'affection fut mortelle.

Dans ces trois cas, le retard thérapeutique allait de quatre jours à un mois, ce qui explique l'échec de l'antibiotique sur des lésions déjà constituées.

« Ce retard thérapeutique doit disparaître si l'on prend l'habitude de faire très facilement, au moindre signe (somnolence, nuque anormalement molle) et même systématiquement, au cours des états infectieux du nouveau-né et du nourrisson, une ponction lombaire. » (Debré.)

Diagnostic

Dans ces différents tableaux cliniques, si nous essayons de grouper les signes essentiels qui peuvent nous orienter vers la nature pneumobacillaire de la méningite, nous voyons que ceux-ci sont peu nombreux et de peu de valeur.

Parmi les signes cérébroméningés, nous retiendrons :

— l'intensité et la précocité de la somnolence;

— la précocité et la fréquence des troubles sphinctériens;

— chez le nourrisson, l'évolution souvent prolongée et la tendance au blocage, mais caractère sans intérêt pour un diagnostic précoce.

Les signes associés peuvent égarer le diagnostic :

— l'atteinte pulmonaire fréquente évoque une origine pneumococcique de l'affection;

— les signes hémorragiques font plutôt penser au méningocoque;

— les troubles digestifs et les signes d'insuffisance hépatique pourraient, du moins chez le grand enfant, avoir plus de valeur.

Il est donc pratiquement impossible de faire le diagnostic de méningite pneumobacillaire sur la seule clinique. Ce diagnostic sera donc essentiellement bactériologique, basé sur l'examen du liquide céphalo-rachidien, retiré par ponction lombaire ou au cas de blocage par voie cysternale ou même ventriculaire.

Les caractères macroscopiques du liquide sont également sans valeur diagnostique : liquide purulent jaune ou ver-

dâtre, parfois fétide. On a surtout insisté sur son caractère de grande viscosité. Le liquide s'écoule difficilement, goutte à goutte, devant même parfois être retiré à la seringue. Mais ceci n'est pas particulier aux méningites pneumobacillaires.

L'examen du liquide montre une hyperalbuminose, une hypercytose avec polynucléaires altérés, et ne présente donc pas de caractères spécifiques. L'examen bactériologique mettant en évidence le pneumobacille, permet seul d'affirmer le diagnostic.

DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE

Nous allons rappeler succinctement les principaux caractères bactériologiques qui permettent d'identifier le pneumobacille.

1° Morphologie.

Le pneumobacille de Friedlander se présente comme un cocobacille, immobile, ne prenant le gram, ce qui le différencie facilement du pneumocoque. Très pléomorphe, il présente en culture un aspect en navette, de cocobacille, ou de filament allongé. Il est rarement isolé, le plus souvent groupé en deux éléments, parfois en courtes chaînettes.

Mais, fait caractéristique, il présente, dans les milieux organiques, le pus, le sang, les crachats... une capsule qu'il perd dans les milieux de culture ordinaire.

2° Culture.

Un caractère domine l'étude bactériologique du bacille, c'est l'extrême facilité et l'exubérance de ses cultures. Aérobie facultatif, il pousse sur tous les milieux, à toutes les températures. A 37°, il entrave même le développement des autres germes associés.

Sur gélatine, il donne des colonies épaisses, saillantes « en clou », et ne liquéfie pas la gélatine.

Sur gélose, il forme des colonies visqueuses, porcelainées.

3° Propriétés biochimiques.

Elles permettent de le différencier du groupe colotyphique dont le rapproche sa morphologie.

— Il ne donne pas d'indol sur eau peptonée;

— Il ne noircit pas la gélose au plomb;

— Il ne liquéfie pas la gélatine;

— Il fermente la plupart des sucres.

Trois épreuves permettent d'identifier le pneumobacille :

— Son développement sur milieu de Koser où l'unique source de carbone est l'acide citrique;

— Le noircissement des milieux à l'esculine;

— La réaction de Voges-Proskauer qui met en évidence l'acétyl-méthyl-carbinol, résultant de l'oxydation des glucoses.

4° Pouvoir pathogène expérimental.

La virulence pour l'animal est extrêmement variable selon les souches étudiées, certaines même sont avirulentes.

L'animal de choix est la souris, chez laquelle l'inoculation sous-cutanée provoque une septicémie mortelle.

Le cobaye moins sensible fait un abcès local.

Le chien est l'animal de choix pour provoquer une pneumopathie.

5° Toxines.

Lévy Bruhl a mis en évidence la production d'une toxine soluble, active sur le cobaye, la souris, le lapin. Cette toxine provoque une congestion viscérale intense, ce qui pourrait expliquer les hémorragies fréquemment observées au cours des septicémies pneumobacillaires.

6° Propriétés antigéniques.

L'agglutination semble gênée par la présence de la capsule gommeuse qui entoure le bacille. La recherche de la déviation du complément a parfois donné des résultats intéressants. Cependant, par certains artifices, en particulier en

traitant par l'antiformine les émulsions de bacilles, on est arrivé à rendre les souches agglutinables. Mais le sérodiagnostic présente peu d'intérêt au point de vue clinique, car il donne une réponse trop tardive.

En utilisant divers sérums agglutinants, on a pu décrire plusieurs variétés de pneumobacilles. La différenciation de ces différents types tient aux propriétés chimiques du polysaccaride qui constitue la capsule. 17 types ont été identifiés (Julianelle).

Des bactéries voisines, telles que le *bacillus mucosus capsulatus*, le *bacterium lactis* aérogènes saprophyte de l'intestin sont actuellement identifiés au pneumobacille.

Le pneumobacille de Friedlander se rapproche par certains caractères bactériologiques du colibacille, en particulier de ses variétés immobiles, chez lesquelles on a pu obtenir des formes encapsulées, ce qui a fait envisager par certains auteurs l'hypothèse d'une mutation. En réalité, il existe entre ces deux germes des différences morphologiques et biochimiques essntielles.

Bacille gram négatif, le pneumobacille se caractérise par :

— son pléomorphisme (le plus souvent diplobacille);

— la présence d'une capsule en milieu organique;

— l'exubérance de ses cultures;

— son action sur les sucres (développement sur milieu de Koser, réaction de Voges-Proskauer).

Traitement des méningites à pneumobacille de Friedlander

Avant l'ère des antibiotiques, la guérison des méningites à pneumobacille de Friedlander était exceptionnelle.

Dans sa thèse, Denis rapportait trois cas de guérison. En réalité, ceux-ci sont discutables. Seule l'observation de Rotschild, chez l'adulte, peut être retenue. Chez le nourrisson, Debré publiait un cas de guérison par ponctions ventriculaires répétées.

Les premiers corps sulfamidés se montrèrent peu actifs tant *in vitro* qu'*in vivo*. Dans les infections expérimentales de la souris, ils donnèrent seulement 2 à 25 p. 100 de survie.

Les nouveaux corps sulfamidés, en particulier la sulfadiazine, donnèrent expérimentalement des résultats plus satisfaisants. D'après les études de Feinstone, Schmidt on obtient *in vivo*, chez la souris, 73 p. 100 de survie.

La pénicilline est peu active dans les infections expérimentales à pneumobacille. Elle n'agit qu'à des doses qui ne peuvent être atteintes en thérapeutique humaine. Par contre, l'association pénicilline-sulfamides donna tant expérimentalement qu'en clinique de meilleurs résultats.

Les premières études faites en février 1945 par Heilman, montrant l'efficacité de la streptomycine au cours des infections expérimentales à pneumobacille de Friedlander, firent naître de nouveaux espoirs thérapeutiques. Il n'est que de

parcourir dans la littérature les publications de méningites pneumobacillaires, traitées par la streptomycine, pour se rendre compte de l'amélioration considérable de leur pronostic.

Cependant, il existe encore de nombreux échecs thérapeutiques, ces échecs tenant soit à des conditions anatomiques entraînant une mauvaise répartition de l'antibiotique, soit au comportement des germes vis-à-vis de la streptomycine, comportement modifié en partie par l'association d'autres agents médicamenteux (sulfamides, pénicilline), d'où l'intérêt d'une thérapeutique mixte.

Nous allons donc maintenant envisager l'activité de la streptomycine et des associations antibiotiques au cours des infections à pneumobacille de Friedlander, ainsi que les conclusions thérapeutiques qui en découlent.

***

I. Streptomycine dans les affections à pneumobacille de Friedlander

I. - ACTIVITÉ EXPÉRIMENTALE

Sensibilité « in vitro ».

Dans ses études expérimentales sur la sensibilité du pneumobacille à la streptomycine, Heilman trouve un indice de sensibilité allant de 0,15 à 2,5 U/c.c., ces variations étant sans relation avec les différences de virulence des souches. Pour Paine et Murray, cet indice de sensibilité se situe entre 0,6 et 8 U/c.c., quel que soit le type de pneumobacille en cause.

Sensibilité dans les infections expérimentales.

Heilman, étudiant l'efficacité de la streptomycine chez des souris inoculées avec une culture de pneumobacille, indique un taux de mortalité de 5 à 80 p. 100 chez les souris traitées. Ces variations sont liées, d'une part, à la voie d'administration et au nombre de doses mortelles inoculées, d'autre part à l'intensité et à la durée du traitement streptomyciné, comme le montre le tableau ci-dessous.

IN. JOURN. AM. PHARM. ASSOC. 1945

INFESTATION	TRAITEMENT PAR LA STREPTOMYCINE					
NOMBRE de doses mortelles	VOIE d'administration	Y JOUR	NOMBRE de jours	NOMBRE de souris	MORTS	MORTALITÉ
10.000	Intra-abdominale	185	3	8	0	0
		460	2	6	0	0
		0	0	14	14	100
1.000	Intra-abdominale	500	3	20	1	5
		250	3	20	6	30
		0	0	20	20	100
1.000	Intra-abdominale	500	3	15	0	0
		0	0	15	15	100
100	Intra-nasale	500	3	10	8	80
		0	0	10	10	100
100	Intra-nasale	500	7	15	2	13
		0	0	15	15	100

II. - STREPTOMYCINE DANS LES MÉNINGITES PNEUMOBACILLAIRES

Ces résultats expérimentaux laissaient pressentir le haut intérêt de l'emploi de la streptomycine dans les infections humaines à pneumobacille de Friedlander.

Mais l'action antagoniste de la streptomycine exige pour s'exercer des conditions qui ne sont pas toujours réalisées dans l'organisme. Ceci pourrait expliquer certains échecs

observés au cours du traitement des méningites à Friedlander.

Plusieurs facteurs peuvent modifier cette activité thérapeutique, trois nous semblent essentiels :

— La répartition de l'antibiotique dans les humeurs et tissus de l'organisme;

— La possibilité de repaires anatomiques inaccessibles à la streptomycine;

— La résistance des germes à l'antibiotique.

Répartition de l'antibiotique dans les humeurs et tissus de l'organisme : passage de la streptomycine dans le liquide céphalo-rachidien.

Heilman, chez le sujet normal, ne retrouve pas de trace de l'antibiotique dans le liquide céphalo-rachidien après injection sous-cutanée de 200.000 U.

La barrière hémoméningée est plus facilement franchie chez le sujet atteint de méningite. Les travaux de Keefer, Black et Wood montrent que la streptomycine passe irrégulièrement du sang dans le liquide céphalo-rachidien. La nécessité d'atteindre localement de hautes concentrations antibiotiques rend nécessaire le recours aux injections intrarachidiennes. L'élimination, par contre, étant plus lente, une seule injection par 24 heures est suffisante. D'après Martin et Sureau, l'injection intrarachidienne de 0 gr. 20 de streptomycine porte le taux du liquide céphalo-rachidien à 40 γ au bout de 24 heures à 8 γ au bout de 48 heures, à peu près nul au bout de 72 heures.

D'où répéter les injections intrarachidiennes au moins toutes les 48 heures.

Repaires anatomiques inaccessibles au médicament.

L'importance des lésions anatomiques et les troubles de la circulation du liquide céphalo-rachidien qu'elles entraînent expliquent, dans certains cas, l'inefficacité de la thérapeutique.

Nous avons vu, en effet, en particulier chez le nourrisson,

la tendance au blocage des méningites à pneumobacille de Friedlander. « Il existe une arachnoïdite purulente de la base avec fréquemment une distension ventriculaire notable, même lorsqu'il n'existe pas cliniquement de signes d'hydrocéphalie. Ces lésions s'opposent à la diffusion de l'antibiotique injecté par ponction lombaire, d'où l'intérêt, dans ces cas, de la ponction ventriculaire avec injection *in situ* de streptomycine. »

Résistance des germes à l'antibiotique.

Dans un même prélèvement, il existe fréquemment des souches de sensibilités différentes, réparties en proportions inégales : « beaucoup plus que de l'espèce, l'indice de sensibilité est caractéristique de la souche ».

Développement de la résistance « in vitro ».

On a pu observer *in vitro*, l'accroissement de la résistance des germes par repiquages successifs. Cette résistance acquise, déjà observée avec la pénicilline, se développe encore plus rapidement avec la streptomycine, et peut, après quelques repiquages, atteindre des taux très élevés.

C'est ainsi qu'après trois repiquages successifs Hamre Rake et Donovich voient la sensibilité du pneumobacille passer de 0,25 à 1,75 U/c.c.

Partant d'une souche de sensibilité 1,25, Murray et Coll portent la sensibilité à 1.000 U., en 44 passages sur bouillon.

En six passages successifs, des pneumobacilles arrivent à tolérer la présence d'une dose de streptomycine mille fois plus élevée que celle qui, initialement, entravait leur culture.

Développement de la résistance du germe « in vivo ».

Finland, étudiant sur une pyélonéphrite à pneumobacille, traitée par 1 gr. de streptomycine par jour, voit la résistance passer le troisième jour à 1.000 γ, la sensibilité initiale étant de l'ordre de 12,5 γ.

Caractères de la résistance secondaire.

L'augmentation de la résistance ne semble pas s'accompagner de modifications morphologiques et métaboliques du germe.

Elle est indépendante du pouvoir pathogène.

Elle se conserve intacte.

Elle ne modifie pas le comportement des souches vis-à-vis des autres antibiotiques : elle est différente et indépendante de la sulfamido et de la pénicillino-résistance. D'où l'intérêt d'une association médicamenteuse.

Mécanisme de la résistance acquise.

Des deux hypothèses invoquées à la base de la résistance acquise : adaptation du métabolisme cellulaire, sélection d'individus originellement résistants, cette dernière semble aujourd'hui expérimentalement établie. Il s'agit d'un processus de sélection qui élimine les germes sensibles et permet aux éléments résistants de prospérer. Ces germes préalablement résistants à la concentration d'attaque pullule-ront rapidement et prédomineront s'ils ne sont pas parallèlement détruits par les défenses de l'organisme ou par l'action de médicaments associés (sulfamides, pénicilline).

La résistance acquise apparaît comme la conséquence de mutations spontanées : « le contact de l'antibiotique ne crée pas la résistance des souches, il se contente de la sélectionner. La création de variantes résistantes est par suite strictement proportionnelle à la quantité d'individus constituant la population microbienne ».

Conséquences thérapeutiques de la résistance acquise.

« *In vivo* comme *in vitro*, l'apparition de la résistance secondaire ne reconnaît qu'un facteur déterminant : le nombre global des germes présents. » Avec Nehlil, nous pouvons grouper ainsi les conditions essentielles dont va dépendre l'évolution de l'infection :

— Ampleur de l'infestation initiale, donc de la contamination.

— Virulence du germe, c'est-à-dire aptitude à se développer rapidement.

— Précocité et énergie des moyens naturels ou artificiels mis en œuvre pour bloquer la pullulation microbienne :

— Rôle du terrain;

— Précocité de l'imprégnation des foyers infectieux par l'antibiotique;

— Association anti-infectieuse. Celle-ci demeure un élément essentiel de la thérapeutique. Nous allons maintenant l'envisager.

⁂

II. Association médicamenteuse au cours des infections à pneumobacille de Friedlander

Cette association permet d'obtenir de meilleurs résultats que lors d'une administration médicamenteuse isolée. Permettant l'emploi de doses plus faibles, elle évite ou atténue les effets toxiques de chaque médicament. De plus, elle réduit les chances de résistance acquise des microbes aux sulfamides et antibiotiques. Puisque la résistance acquise est liée à la survivance de variantes naturellement résistantes à une concentration donnée de l'un des médicaments, le second agent thérapeutique qui inhibe la multiplication de ces variantes ou les détruit, peut prévenir la résistance acquise ou la diminuer.

Association médicamenteuse dans les infections expérimentales à pneumobacille.

Le tableau ci-dessous montre l'efficacité de l'association streptomycine-sulfadiazine dans les infections pneumobacillaires de la souris.

NOMBRE de SOURIS	STREPTOMYCINE MG/SOURIS		SUFADIAZINE MG/SOURIS		SURVIES	
	DOSE	DOSE TOTALE	DOSE	DOSE TOTALE	DOSE NOMBRE	%
10	0,20	3	0	0	8	80
10	0,10	1,5	0	0	3	30
10	0,05	0,75	0	0	0	0
10	0,01	0,15	0	0	0	0
10	0,00	0,00	5	75	2	20
10	0,10	1,50	5	75	8	80
10	0,05	0,75	5	75	6	60
10	0,01	0,15	5	75	2	20
10	contrôle	—	—	—	0	0

On voit donc sur ce tableau l'intérêt de l'association médicamenteuse.

80 p. 100 de survies sont obtenues avec :

— 3 mgr. de streptomycine seule;

— 1 mgr. 50 de streptomycine + 5 mgr. de sulfadiazine.

Tandis que 1 mgr. 50 de streptomycine seule ne donne que 30 p. 100 de survies, et 5 mgr. de sulfadiazine seule 20 p. 100 de survies.

Mécanisme d'action de l'association médicamenteuse.

Deux hypothèses sont invoquées : soit action synergique, soit sommation des effets antimicrobiens des deux corps associés agissant indépendamment l'un de l'autre. Pour Klein et Kuller, l'antibiotique, en réduisant le nombre des microbes, permet aux sulfamides de devenir plus actives. L'action des sulfamides est, en effet, dépendante du nombre de germes présents.

L'association antibiotique-sulfamides présente donc des avantages réels :

— Elle a une action synergique sur les microbes sensibles *in vitro*.

— Elle permet de réduire les possibilités de résistance acquise au cours du traitement.

— La possibilité de réactions toxiques n'est pas une contre-indication. Au contraire, il semble qu'elle puisse réduire leur fréquence en raison de doses nécessaires plus faibles.

***

III. Conduite thérapeutique

De cette étude, d'une part du comportement du pneumobacille vis-à-vis des antibiotiques tant *in vivo* chez l'animal d'expérience qu'*in vitro*, d'autre part des particularités anatomiques et évolutives des méningites pneumobacillaires, il résulte une conduite thérapeutique précise :

— Nécessité d'une thérapeutique précoce;

— Intérêt d'une thérapeutique mixte, d'une posologie d'emblée suffisante, la voie d'apport variant avec l'agent médicamenteux;

— Durée du traitement, dépendant essentiellement de l'évolution clinique et bactériologique de la maladie.

I. - NÉCESSITÉ D'UNE THÉRAPEUTIQUE PRÉCOCE

Afin d'obtenir le plus tôt possible une concentration nécessaire en antibiotique, et éviter ainsi le développement de la streptomycino-résistance à la base de tant d'échecs thérapeutiques. Nous avons vu avec quelle rapidité et quelle facilité celle-ci se développe : « le résultat sera fonction de l'heure où le traitement sera commencé autant que des doses et des voies d'administration ». Il est évident qu'il faut utiliser la streptomycine d'emblée et non après échec des autres agents thérapeutiques.

II. - LES AGENTS THÉRAPEUTIQUES ASSOCIÉS

Streptomycine.

La voie d'apport sera double, locale et parentérale, le traitement général étant insuffisant pour réaliser une concentration efficace de l'antibiotique dans le liquide céphalo-rachidien.

Le traitement général.

Utilise la voie musculaire intermittente. Une posologie d'emblée adéquate est nécessaire. Un dosage insuffisant expose au développement d'une streptomycino-résistance secondaire, et voue ainsi le traitement à l'échec.

Les concentrations sanguines doivent être supérieures à celles que requiert l'inhibition de la croissance du germe dans les conditions de laboratoire.

Chez l'adulte, les doses seront de 1 gr. par jour, chez l'enfant elle varient de 0,50 à 1 gr. suivant l'âge.

Les publications américaines mentionnent l'emploi de doses plus élevées. Mais du fait de la toxicité de la streptomycine de telles doses ne sont pas sans inconvénients.

Traitement local.

Il devra toujours être associé afin d'obtenir une concentration régulière et suffisante de l'antibiotique dans le liquide céphalo-rachidien. Cet apport local, fait le plus souvent par voie lombaire, est généralement bien toléré.

La streptomycine sera injectée diluée dans du sérum physiologique tiède, après soustraction d'un volume égal de liquide céphalo-rachidien.

Chez l'adulte, on injectera 5 à 10 cgr., chez l'enfant 5 cgr.

Une injection toutes les 48 heures est suffisante du fait de l'élimination lente de la streptomycine.

Au cas de blocage, dont nous avons vu la fréquence au cours des méningites pneumobacillaires du nourrisson, la streptomycine sera introduite par voie cysternale et si né-

cessaire dans les ventricules, par ponction ventriculaire, ou, chez l'enfant plus grand, par trépano-ponction.

Les autres médicaments associés : sulfamides, pénicilline.

On utilisera les corps sulfamidés, tels que la sulfadiazine, qui, *in vitro*, se montrent les plus efficaces vis-à-vis du pneumobacille.

Chez l'adulte, on donnera *per os* ou par voie intraveineuse 6 gr. par jour, chez le nourrisson 0 gr. 30 par kilo de poids et par jour.

La pénicilline sera également associée par voie intramusculaire.

III. - DURÉE DU TRAITEMENT

L'arrêt du traitement sera basé sur l'évolution des signes cliniques bactériologiques et biochimiques.

Localement, on arrêtera les injections intrarachidiennes de streptomycine quand le liquide sera devenu clair et amicrobien.

Le traitement général sera encore poursuivi quelque temps après la disparition des signes méningés et infectieux afin d'éviter une rechute ou l'évolution à bas bruit vers une hydrocéphalie. La cure sulfamidée ne doit pas être prolongée au delà d'une dizaine de jours, par crainte de complications sanguines. Le traitement streptomyciné, en injections parentérales, sera poursuivi plus longtemps.

Telle est la thérapeutique qui a permis de modifier le pronostic d'ensemble des méningites pneumobacillaires, thérapeutique devenue plus efficace depuis la connaissance de ses causes d'échecs, connaissance permettant une conduite thérapeutique plus rationnelle.

Les méningites pneumobacillaires traitées par la streptomycine sont de plus en plus fréquentes. Mais leur nombre est encore trop limité pour permettre l'établissement d'une statistique.

Cependant, on peut dire que chez le grand enfant et l'adulte la guérison survient dans un grand nombre de cas.

Chez le nourrisson, par contre, l'affection demeure encore très grave :

— Fragilité du terrain sur lequel elle évolue. Comme toute infection, elle peut être le point de départ d'un syndrome neurotoxique emportant l'enfant malgré une thérapeutique intensive et précoce.

— Diagnostic souvent hésitant et, par suite, traitement tardif.

— Caractère évolutif de ces méningites, nécessitant un apport local pouvant seul améliorer le pronostic.

Nouveaux antibiotiques

Des études expérimentales portant sur l'action de nouveaux antibiotiques sur le pneumobacille de Friedlander viennent d'être effectuées. Nous allons rappeler succinctement leurs résultats. Ceux-ci sont, en effet, intéressants à connaître, car ils peuvent être le point de départ d'une nouvelle thérapeutique plus active.

Récemment a été étudiée l'action de ces nouveaux antibiotiques sur le pneumobacille : auréomycétine, chloromycétine, polymixin B et D, et circulin (Q 19 et Q 19-1).

Une étude comparée de leur activité sur les bacilles gram négatif a été faite *in vitro* et *in vivo* chez l'animal d'expérience. En voici les résultats en ce qui concerne le pneumobacille.

« *In vitro* » *l'indice de sensibilité* du pneumobacille varie avec l'antibiotique utilisé.

Le plus actif se révèle être le polymixin D, le moins actif la chloromycétine, comme le montre le tableau ci-dessous.

IN. JOURNAL OF BACTÉRIOLOGY 1949

	INDICES DE SENSIBILITÉ					
	AURÉO.	CHLORO.	STREPTO	CIRCULIN.	POLY. B	POLY. D
Pneumobacille Type A	1,25	1,25	0,62	0,625	0,625	0,156
Pneumobacille Type B	5	5	5	1,25	0,625	0,625

L'activité thérapeutique est étudiée expérimentalement chez la souris inoculée par voie intrapéritonéale.

Immédiatement après l'inoculation infectante, chaque lot de souris recevait une injection sous-cutanée de l'antibiotique en dilution.

Deux injections étaient également pratiquées cinq heures et demie et 23 heures après celle de la dose infectante. Le tableau ci-dessous donne le pourcentage de survies aux différentes doses des antibiotiques.

La chloromycétine et l'auréomycétine sont moins actives que la streptomycine. Le circulin et le polymixin agissent à des doses plus faibles.

IN. JOURNAL OF BACTERIOLOGY 1949

DOSE D'ANTIBIOTIQUE mg./kg. poids	POURCENTAGES DE SURVIES						
	POLY. D.	POLY. B.	Q19	Q19-1	STREPTO.	CHLORO.	AURÉO.
80					100	35	90
70						100	90
50					100	65	70
35						80	70
25	100	100	100	90	100	0	20
10					100		
8	100		100	100	90		
4	80	100	100	100	60		
2,4	85	100	95	100	60		
1,6					40		
1,2	70						
1							
0,8	90	100	70	90	30		
0,6		60					
0,4	27	65	38	90			
0,3		20	0	80			
0,2	0	0	0	10			
0,1	0	0	0	0			

100 p. 100 de survies sont donc obtenues avec :

70 mgr. de chloromycétine;
10 mgr. de streptomycétine;
8 mgr. de polymixin D;
4 à 2 mgr. 4 de circulin;
0 mgr. 8 de polymixin D.

Le pneumobacille de Friedlander se montre donc plus sensible aux nouveaux antibiotiques : circulin et polymixin qu'à la streptomycine, tant *in vitro* que dans les infections expérimentales de la souris.

Quoique n'ayant pas été encore utilisés à notre connaissance sur le plan clinique, ils semblent apporter de nouveaux espoirs thérapeutiques.

Observations

Nous allons rapporter les quelques observations que nous avons pu recueillir dans la littérature, de méningites pneumobacillaires traitées par la streptomycine.

I. - Chez le grand enfant.

Observation n° 1.

J. M..., 4 ans, est hospitalisée dans le service de M. le professeur R. Sorel pour traitement streptomyciné, une méningite à pneumobacille de Friedlander ayant été diagnostiquée.

L'enfant, jusque-là bien portante, a présenté brutalement, le 16 mai, de la cephalée frontale, des vomissements répétés. La température s'élève à 40°.

L'examen révèle, ce jour-là, une angine rouge, des signes de bronchite. Il n'y a pas de signes méningés, les tympans sont normaux. Dans la nuit, l'enfant délire.

Le 17 mai, l'enfant reçoit 3 gr. de thiazomide; la température tombe à 38°; l'état général s'améliore.

Le 18 mai, l'enfant est prostrée. La température oscille entre 38 et 39°. Il existe une ébauche de Kernig. L'enfant reçoit 50.000 U. de pénicilline toutes les trois heures et 2 gr. de thiazomide. Ce traitement est poursuivi jusqu'au 20 mai.

Le 20 mai, le syndrome méningé est net. La ponction lombaire ramène un liquide purulent où l'examen bactériologique mettra en évidence le pneumobacille.

Le 23 mai, l'enfant est hospitalisée pour traitement streptomyciné.

La petite malade est prostrée, le facies vultueux, la température à 39°.

Il n'y a ni herpès ni purpura.

Les signes méningés sont nets : signe de Kernig, raideur de la nuque, hyperesthésie cutanée.

Les réflexes cutanés sont conservés, les réflexes tendineux normaux.

Il n'y a pas de paralysie. Les pupilles réagissent à la lumière. Le fond d'œil est normal.

Il n'existe aucun trouble sphinctérien, pas de diarrhée.

L'examen ne révèle pas d'autres localisations associées.

Les tympans sont normaux. Il n'y a ni signes rhinopharyngés ni signes de bronchite. Le foie est de volume normal. Dans les urines : ni sucre ni albumine.

La formule sanguine montre une polynucléose.

La ponction lombaire ramène un liquide trouble et visqueux avec : albumine : 1 gr. 80; cellules : 630; une culture pratiquée demeure stérile.

L'enfant reçoit 1 gr. de streptomycine par voie parentérale et par jour, 0 gr. 03 de streptomycine par voie intrarachidienne, 50.000 U. de pénicilline toutes les trois heures, 3 gr. de thiazomide *per os* et par jour.

Le 25 mai, une deuxième ponction lombaire montre un liquide louche contenant : albumine : 0 gr. 80; cellules : 178; pas de germe à l'examen direct, culture stérile.

On injecte 0 gr. 03 de streptomycine par voie intrarachidienne.

Le 27 mai, l'enfant sort de sa torpeur et l'on peut constater l'existence d'une surdité complète. Les signes méningés sont très atténués

La ponction lombaire ramène un liquide plus clair : albumine : 0 gr. 60; cellules : 34; pas de germes.

Très rapidement, l'état général s'améliore. En six jours, la température est redevenue normale, les signes méningés ont disparu.

Une ponction lombaire de contrôle, pratiquée le 1er juin, montre un liquide clair dont l'examen cyto-bactériologique est normal.

L'enfant sort guérie, le 5 juin, ayant reçu : 10 gr. de streptomycine par voie parentérale; 0 gr. 06 en deux fois par voie intrarachidienne; 24 gr. de thiazomide.

Mais séquelle d'une surdite définitive.

Observation n° 2 (Nehlil, Morin, Pichon).

J. L..., 3 ans, hospitalisée à Claude-Bernard, le 13 janvier.

La maladie a débuté brusquement, le 3 janvier, par une ascension thermique à 39°, des vomissements. En quelques heures, l'état de l'enfant est alarmant : subcoma, température à 40°, pouls filant. Sur la constatation de signes méningés discrets, un traitement par la pénicilline est institué. Le 14 janvier, la ponction lombaire ramène un liquide très trouble : albumine : 2 gr. 30; cellules : 16.000; pas de germes à l'examen direct et à l'ensemencement.

Du 4 au 9 janvier, l'enfant reçoit 1.400.000 U. de pénicilline I.M. et 5 injections intrarachidiennes de 12.000 U., 6 gr. de sulfamides le 4 janvier et 2 gr. les jours suivants.

La température demeure oscillante entre 37 et 38°.

Le 10 janvier, poussée de température à 40°, liquide très trouble contenant : albumine : 0 gr. 90; cellules 3.925; pneumobacille à l'examen direct et ensemencement.

Le 15 janvier, l'enfant est hospitalisée : on pratique immédiatement une injection intrarachidienne de 5 cgr. de streptomycine.

L'examen montre des signes méningés nets, un état général satisfaisant. Il n'y a pas d'autres localisations associées. Ponction lombaire : liquide hypertendu, trouble amicrobien à l'examen direct de l'ensencement.

Le traitement streptomyciné est poursuivi : 5.700.000 U. en treize jours, dont 2 injections intrarachidiennes de 50.000 U. Sous l'influence de ce traitement, la température tombe à 37°, les signes méningés persistent, mais très atténués jusqu'au 22. Une ponction lombaire de contrôle, pratiquée le 28, montre : albumine : 0 gr. 52; cellules : 23; liquide stérile.

Le traitement est arrêté le 29; l'enfant sort guérie le 31.

Observation n° 3 (Nehlil, Morin, Pichon).

N. P..., 3 ans, hospitalisée à Claude-Bernard, le 19 janvier.

Début brutal, le 12 décembre, par hyperthermie, céphalée, vomissements, douleurs dans la fosse iliaque droite.

Le 23, appendicectomie : appendice œdématié, gorgé de liquide hémato-purulent.

Dans les jours suivants, les signes méningés se précisent. Le 16 janvier, une ponction lombaire montre un liquide trouble : albumine : 1 gr. 20; présence de pneumobacilles. L'enfant reçoit 12 gr. par jour d'adiazine.

Le 14 janvier survient une rechute, et, le 19, l'enfant est hospitalisée pour streptomycinothérapie

L'enfant est pâle, amaigrie, apyrétique.

Signes méningés discrets.

Abdomen souple, plaie opératoire cicatrisée.

Pas d'autres localisations.

Le 20 janvier, la ponction lombaire ramène un liquide amicrobien.

Traitement : 10 cgr. de streptomycine intrarachidienne et 60 cgr. intramusculaire.

Vingt-quatre heures après le début du traitement, la température tombe à 37°; l'état général s'améliore.

L'enfant sort guérie, ayant reçu 5.700.000 U. de streptomycine en dix jours.

II. - Chez l'adulte.

Observation n° 4 (Tartakoff, Grimbaum, Lecompte).

F. M..., 49 ans, opéré le 13 août pour meningiome frontal.

Le 14, élévation thermique, violent mal de gorge, une membrane grisâtre est constatée au niveau de l'amygdale droite. Un prélèvement pratiqué décèle la présence de pneumocoques, de streptocoques non hémolytiques, de staphylocoques et de pneumobacilles.

Le 20 août, aggravation de l'état général ; le malade est dans la torpeur. La ponction lombaire ramène un liquide xanthochromique : albumine : 1 gr. 36 ; cellules : 100 ; présence de pneumobacilles type B, identifiés par la culture. L'hémoculture est positive.

Traitement : pénicilline et sulfadiazine associées pendant six jours. Le liquide devient stérile.

L'état général, par contre, devient alarmant : le malade sombre dans le coma.

Le 26 août, un traitement streptomyciné est institué. Devant la nécessité d'une thérapeutique d'urgence, on pratique : 1 gr. de streptomycine, diluée dans 1.000 cm^3 de sérum physiologique, intraveineuse toutes les huit heures ; 0 gr. 05 par voie cysternale par jour.

Le liquide céphalo-rachidien devient moins visqueux.

Le malade meurt brusquement le 29, emporté par une embolie pulmonaire, comme le montra l'autopsie qui révéla une guérison de l'infection méningée.

Observation n° 5 (Jobin).

L. B..., 27 ans, hospitalisée à l'Hôtel-Dieu de Québec, le 3 mars.

La maladie évolue, depuis une semaine, comme une grippe. Depuis trois jours sont apparues des douleurs dans son oreille gauche, suivies d'un écoulement de pus et de sang. Des vomissements apparaissent ; la malade est alors hospitalisée.

Très agitée, complètement inconsciente.

Signes méningés nets, raideur de la nuque marquée.

Une ponction lombaire ramène un liquide purulent avec : albumine : 2 gr. 10 ; cellules : incomptables ; quelques bâtonnets identifiés par culture au pneumobacille.

Traitement : pénicilline intramusculaire 40.000 U. toutes les trois heures ; sulfadiazine à la dose initiale de 3 gr. suivie de 1 gr. toutes les quatre heures I.V.

Cette médication est continuée pendant quarante-huit heures, puis, devant le résultat du laboratoire, on commence un traite-

ment streptomyciné à la dose de 3 gr. par jour dont 10 cgr. par voie intrarachidienne par jour.

L'état général s'améliore rapidement. La malade reçoit en tout 38 gr. de streptomycine, 108 gr. de sulfamides et 648.000 U. de pénicilline. La malade sort guérie vingt-quatre jours après son hospitalisation.

Observation n° 6 (Tapie, Lazorthes).

Femme de 52 ans, présentant un cancer du col. Une radicotomie lombaire est pratiquée le 14 janvier.

Le 25, céphalée occipito-frontale, température à 41°, obnubilation très marquée. Fond d'œil normal.

Dans les urines : glycosurie avec acétonurie.

Glycémie : 2 gr. 50. Azotémie normale. La malade est traitée par l'insuline et le sérum glucosé magnésien.

Le 27, le syndrome méningé est net ; la ponction lombaire ramène un liquide trouble contenant des diplocoques.

Traitement : néococcyl 5 gr. pénicilline intrarachidienne et intramusculaire.

Un ensemencement sur pénicillinase permet d'identifier le pneumobacille.

Le 28, streptomycine 1 gr. intramusculaire et 0 gr. 05 intrarachidienne. Douze heures après, la malade sort du coma ; la ponction lombaire ramène un liquide moins trouble contenant de rares diplocoques. L'ensemencement ne donne qu'une colonie de pneumobacille

Le 29, malade lucide, liquide clair, pas de germes à l'examen direct et à l'ensemencement.

L'amélioration clinique est rapide. Le 4 février, la malade sort guérie, ayant reçu : 0 gr. 20 de streptomycine intrarachidienne et 5 gr. 60 intramusculaire.

Observation n° 7 (Martin et Sureau).

M^me^ B..., 49 ans, opérée pour tumeur susoptique. Neuf jours plus tard, méningite staphylococcique, guérie par pénicillino- et sulfamido-thérapie, mais persistance d'un foyer d'œstéite au niveau du volet fronto-pariétal.

Le 22 juin, température à 39°, signes méningés. La ponction lombaire ramène un liquide purulent contenant du pneumobacille identifié à l'ensencement.

Le 25, un traitement par la streptomycine est institué : 2 gr. intramusculaire, par jour ; 2 fois 100.000 U. intrarachidienne.

Le 29 juin, l'état général s'améliore et le liquide céphalo-rachidien est stérile.

Le 1er juillet, surinfection par le pyocyanique, et, le 9 juillet, aggravation de l'état général.

La malade meurt, dans le coma, le 15.

L'autopsie montre, à la surface du cerveau, de nombreux abcès de la grosseur d'une tête d'épingle à une noisette, organisés et enkystés, contenant du pyocyanique protégé de toute pénétration médicamenteuse; réservoir microbien réensemençant les méninges. Donc, méningite pneumobacillaire surinfectée par le pyocyanique résistant à l'action de la streptomycine. L'organisation de repaires inaccessibles à l'antibiotique explique l'échec de la thérapeutique.

Observation n° 8 (Nehlil, Morin, Pichon).

J. E..., 24 ans, présente en décembre, au cours de la convalescence d'une scarlatine puerpérale, une otite aiguë, compliquée de mastoïdite subaiguë. Paracentèse et pénicilline s'avérant inefficaces; une mastoïdectomie est pratiquée le 10 mai.

Le 14 mai, élévation thermique à 39°, plaie désunie, cavité remplie de pus. Instillation locale de pénicilline et 400.000 U. intramusculaire par jour.

Le 16, céphalée, signes méningés nets, fond d'œil normal. Ponction lombaire : liquide clair hypertendu, albumine : 0 gr. 30; cellules : 146; pas de germes visibles à l'examen direct. Injection intrarachidienne de pénicilline.

Le 17, résultat de la culture : pneumobacille.

La malade est alors hospitalisée : température à 38°4, céphalée vive, nuque raide; il n'existe pas d'autres localisations. Ecoulement de pus abondant par le conduit auditif externe et la plaie mastoïdienne. Dans l'après-midi, crise Bravais-Jacksonienne brachiale gauche suivie d'une paralysie transitoire du membre correspondant. Quelques instants plus tard, crise généralisée.

Le 19, ponction lombaire : liquide clair amicrobien, injection intrarachidienne de 400.000 U. de streptomycine.

Le 21, nouvelle injection de 400.000 U. de streptomicine intrarachidienne. Aggravation rapide de l'état général.

La malade succombe le 23, malgré un traitement streptomycine précoce et intensif.

III. - Chez le nourrisson.

Observation n° 9 (Nehlil, Morin, Pichon).

J. L..., 6 semaines, a présenté, à l'âge de 8 jours, une diarrhée rebelle au changement de régime.

Hospitalisée le 5 janvier à l'hôpital Hérold, pour état toxi-

que, avec déshydratation, température à 38°, otite gauche parcentésée. Pénicillino-thérapie, tentative de perfusion.

Le 7 janvier, convulsions, tension de la fontanelle. La ponction lombaire ramène un liquide trouble amicrobien à la culture. Injection de 30.000 U. de pénicilline intrarachidienne.

Le 11 janvier, liquide clair, culture stérile.

Brusquement, le 14, élévation thermique à 39°, convulsions généralisées. Ponction lombaire : liquide trouble, présence de nombreux pneumobacilles.

Transfert à l'hôpital Claude-Bernanrd, le 15. Diarrhée abondante, chute pondérale de 200 gr. en vingt-quatre heures, examen O.R.L. négatif. Signes méningés nets. Injection intrarachidienne de 150.000 U. de streptomycine, et 600.000 U. intramusculaire par jour.

Les examens répétés des liquides céphalo-rachidiens et ventriculaires ne montrent pas d'amélioration liquidienne. Le liquide demeure trouble et microbien à tous les étages.

Le 22, l'enfant est dans le coma ; il sort moribond le 23, ayant reçu 4.500.000 U. de streptomycine intramusculaire, 300.000 U. par voie lombaire, 100.000 U. par ponction ventriculaire.

Donc, chez ce nourrisson, malgré des doses considérables de streptomycine, la réponse au traitement fut négative. La streptomycino-résistance du germe n'a pas été étudiée *in vitro*. Le jeune âge de l'enfant, l'importance des troubles digestifs, son état de déshydratation représentaient, par ailleurs, des éléments de pronostic défavorable.

Conclusions

1° De nombreuses méningites à pneumobacille de Friedlander, autrefois mortelles, guérissent actuellement par la streptomycine.

2° Mais les échecs subsistent, encore fréquents. L'analyse des observations, l'étude expérimentale de la streptomycine dans les infections pneumobacillaires montrent qu'ils relèvent de trois facteurs essentiels.

— Un facteur microbien : la sensibilité très variable du germe à la streptomycine, le développement facile et extrêmement rapide de la streptomycino-résistance.

— Un facteur anatomique : l'importance des lésions anatomiques et les troubles de la circulation du liquide céphalo-rachidien qu'elles entraînent, la formation de lésions enkystées inaccessibles à l'antibiotique.

— Un facteur évolutif : l'extrême ténacité de l'infection méningée, chez le nourrisson la menace d'évolution vers la chronicité avec le risque d'hydrocéphalie secondaire et ses conséquences.

3° Une intervention précoce, dès le résultat des examens bactériologiques du liquide céphalo-rachidien est donc nécessaire. Le diagnostic de ces méninges est, en effet, uniquement bactériologique, la clinique seule ne permet en aucun cas d'affirmer la nature pneumobacillaire de l'affection.

4° Ceci explique la fréquence de résultats favorables chez le grand enfant et l'adulte. Le syndrome méningé est, en effet, net, la thérapeutique précoce.

5° Ceci explique la gravité de l'infection pneumobacillaire

chez le nourrisson. Chez celui-ci, les signes méningés sont souvent à peine ébauchés et la thérapeutique trop tardive, ne pouvant agir que partiellement sur des lésions anatomiques déjà anciennes.

De plus la fragilité du terrain sur lequel l'affection évolue constitue un autre facteur important de gravité.

D'où pratiquer à la moindre suspicion une ponction lombaire au cours des états infectieux du nourrisson.

6° La guérison lorsqu'elle survient est rapide. Toute méningite qui, dès les premiers jours, n'est pas favorablement influencée par la thérapeutique reste de pronostic grave.

La persistance d'un liquide microbien, malgré des ponctions répétées, doit faire redouter une streptomycino-résistance du germe.

La persistance de la torpeur, alors que les signes méningés ont rétrocédé, et que le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire est clair et amicrobien, doit faire redouter une pyocéphalie bloquée.

7° La thérapeutique des méningites pneumobacillaires doit donc être une thérapeutique mixte, précoce, intensive et prolongée.

Les meilleurs résultats sont obtenus par une association, dès le début, de sulfamides et de streptomycine :

— sulfadiazine *per os;*

— streptomycine par voies intrarachidienne et parentérale.

De fortes doses doivent être utilisées d'emblée afin d'éviter la strepomycino-résistance du germe.

Si le traitement local doit être arrêté dès la stérilisation du liquide céphalo-rachidien, du fait de l'action toxique de la streptomycine, les injections parentérales de l'antibiotique devront être poursuivies au moins une huitaine de jours après la disparition des signes cliniques afin d'éviter une rechute ou l'évolution vers une méningite prolongée.

Vu :
Le Président de la Thèse,
R. SOREL

Vu :
Le Doyen,
LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 9 décembre 1949.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

Bibliographie

Alexander, Ghiselin, Robert et Roberton. — Friedlander bacillus meningitis secondary to otitis media (*Archives of otolaryngology*, avril 1947).

Aubertin et Perrot. — Septicémie à pneumobacille de Friedlander avec méningite et pleurésie bilatérale (*Bulletin et Mémoires de la Société des Hôpitaux de Paris*, mai 1937).

Ayvazian. — Méningite à pneumobacille de Friedlander guérie par la streptomycine (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, février 1949).

Benhamou, Destaing, Leonardon et Vargues. — Sur un cas de méningite à pneumobacille de Friedlander (*Algérie médicale*, novembre-décembre 1946).

Blissard et Todd. — A comparaison of eight antibiotic agents in vivo and in vitro (*Journal of Bacteriology*, juillet 1949).

Bernard, Griffiths et Thomas. — Sur un cas de méningite à pneumobacille de Friedlander d'origine otitique (avril 1945).

Cantorne. — Un cas de méningite à pneumobacille de Friedlander guéri par sulfamidothérapie (*Journal de médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, juin 1941).

Cantorne. — Méningite à pneumobacille de Friedlander chez l'enfant (*Bulletin et Mémoires de la Société de médecine infantile de Bordeaux*, n° 2, 1941).

Chabanon. — Méningite à pneumobacille de Friedlander chez le nourrisson (*Thèse Paris*, 1933).

Debre, Grumbach et Boulard. — Infections générales et méningites suppurées déterminées par des germes intestinaux chez le nourrisson (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, juin 1948).

Debre, Boulard et Meyer. — Streptomycine dans les infections non tuberculeuses du nourrisson (*Presse médicale*, juillet 1948).

Debre, Lesne et Rohmer. — Traité de pathologie infantile.

Duperie, Lachaud et Monmayou. — Septicémie à pneumobacille de Friedlander avec localisation méningée (*Presse médicale*, 1942).

Finland, Muray et Harris. — Development of streptomycino-resistance-during treatment (*Journal of American Medical Association*, septembre 1946).

Gareizo, Sagreros et Vasquez. — La meningitis a pneumobacilo de Friedlander en la infancia (*Archives Argent. de Pédiat.*, août 1947).

GILBERT et DREYFUS. — Méningite à pneumobacille de Friedlander guérie par association pénicilline-sulfamides (*Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, novembre 1946).

GRUMBACH. — Sensibilité et accoutumance des germes à la streptomycine (*Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1947).

GARCIA MONTES et ABALLES REAL. — Meningitis purulenta a pneumobacilo de Friedlander curado con piridine dajenan (*Bol. Soc. cubana de Pédiat.*, janvier 1940).

HAMDI. — Contribution à l'étude des méningites à pneumobacille de Friedlander (*Thèse de Montpellier*, 1938).

HEILMAN. — Streptomycin in the treatment of experimental infections with microorganimes of the Friedlander's group (*Proc. Staff. Meit. Mayo clin.*, 1945).

HOUGH et ADELSON. — Méningite à pneumobacille de Friedlander (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, mars 1948).

JACOB et TOP. — Friedlar der's bacillus meningitis (*Annals of international medical*, mai 1948).

JOBIN et LESSARD. — Méningite à pneumobacille de Friedlander (*Laval médical*, octobre 1948).

KING. — Un cas de méningite à pneumobacille de Friedlander (*Annals of international medical*, 1946).

KOLMER. — Synergism or additing effect in streptomycin and sulfamides (*American Journal Medical Sciences*, juin 1948).

LAHAN. — La streptomycine (*Revue médicale française*, 1946).

LEENHARDT, BOUCOMONT et BALMES. — Deux cas de méningite à pneumobacille de Friedlander (*Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques*, avril 1937).

LOMBARD, MONDZAIN et LEMAIRE. — Méningite aiguë septique post-traumatique à pneumobacille de Friedlander (*Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, juin 1938).

MARTIN et SUREAU. — Traitement moderne des méningites purulentes aiguës.

MATTEI. — Notes cliniques et thérapeutiques sur cent trente malades traités par la streptomycine (*Presse médicale*, 21 février 1948).

MECHALI. — Un cas de méningite à pneumobacille de Friedlander; pénicillinothérapie et sulfamidothérapie : échec (*Algérie médicale*, juin-juillet 1948).

MIPPI. — Méningite à pneumobacille de Friedlander chez l'enfant (*Thèse, Paris*, 1938).

MOREL. — Localisation méningée du pneumobacille de Friedlander (*Thèse Paris*, 1936).

MORI. — Meningitis a pneumobacilo de Friedlander en un niño de veintiseis meses, curada (*An. d'Hop. innos e inst. puericult. de Rosario*, 1943).

MORIN, NEHLIL et PICHON. — La streptomycine.

MURRAY, TETRAULT, KAUFMANN et KOFFLER. — An antibiotic from an organism ressembling bacillus circulans (*Journal of Bacteriology*, mars 1949).

PAINE et MURRAY. — Streptomycin in the treatment of meningitis (*Annals of international medecine*, 1947).

Pulaski. — Streptomycin in surgical infections (*Archives of Laryngology*, mai 1947).

Ransmeier et Mayor. — Friedlander's bacillus septicemia and meningitis (*Archives of international medical*, 1943).

Raillet, Perono et Morel. — Septicémie à pneumobacille de Friedlander avec méningite (*Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1937).

Sicard et Pluvinage. — Méningite à pneumobacille de Friedlander (*Presse médicale*, 1937).

Schwartzman, Crusius, Bearne et Brunhofer. — Méningite à pneumobacille de Friedlander du nouveau-né (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1949).

Solomon. — Wound infections with Friedlander bacillus followed by meningitis (*New England Journal of Medecine*, juillet 1947).

Sadusk, Eelman et Wagner. — Méningite à pneumobacille de Friedlander traitée par la streptomycine (*American Journal of Medecine*, mars 1949).

Sorel, Bardier, Bouissou et Pigassou. — Un cas de méningite à pneumobacille de Friedlander chez l'enfant (*Toulouse médical*, août 1947).

Tapie, Lazorthes, Laporte, Pinel et Calazel. — Guérison rapide par la streptomycine d'une méningite à bacille de Friedlander (*Toulouse médical*, décembre 1948).

Tartakoff, Grumbaum et Lecompte. — Friedlander's bacillus meningitis treated with streptomycin (*New England Journal of Medecine*, février 1946).

Thurel et Durupt. — Méningite à pneumobacille de Friedlander guérie par la pénicilline (*Revue neurologique*, avril 1947).

Trinquier, Laurent et Pélissier. — Méningite à pneumobacille de Friedlander aiguë mortelle. (*Cahiers médicaux de l'Union française*, juillet-septembre 1947).

Thomas, Planques et Fournial. — Méningite post-opératoire à pneumobacille de Friedlander (*Presse médicale*, septembre 1942).

Waskman. — Les antibiotiques.

IMPRIMERIE
RÉGIONALE
59, RUE BAYARD, 59
TOULOUSE